

**Experimentelle Untersuchungen
über den Einfluß eines nach der
Methode Filatow zubereiteten
Placenta-Gewebsextraktes auf die
Regeneration des Hornhautepithels**

Harvey A. Fleisher

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Rohrschneider

**Experimentelle Untersuchungen über den
Einfluß eines nach der Methode Filatow
zubereiteten Placenta-Gewebsextraktes
auf die Regeneration des Hornhautepithels**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Harvey A. Fleisher

aus New York/U. S. A.

München
1959



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. med. H.J. MERTE

Korreferent: Professor Dr. med. W. ROHRSCHEIDER

Dekan: Professor Dr. med. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1959

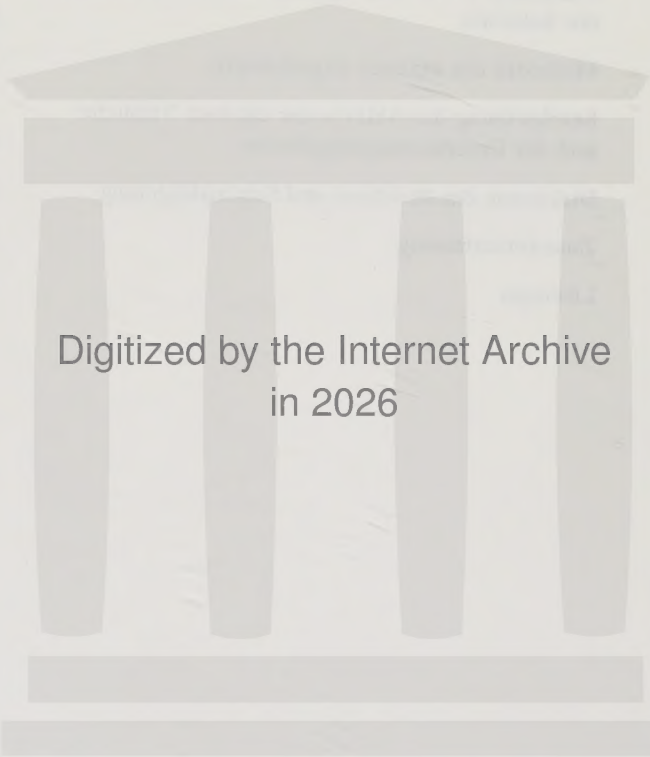


I.	Vorwort	1
II.	Erste Abtheilung: Die Zeit der Jugend	1
III.	Zweite Abtheilung: Die Zeit der Reife	1
IV.	Dritte Abtheilung: Die Zeit der Alter	1
V.	Vierthe Abtheilung: Die Zeit der Krankheit	1
VI.	Fünfte Abtheilung: Die Zeit der Sterblichkeit	1
VII.	Sechste Abtheilung: Die Zeit der Auferstehung	1
VIII.	Ende	1

MEINER GELIEBTEN FRAU BETTY
GEWIDMET.

INHALT

I.	Einleitung	7
II.	Bisherige Untersuchungen über das Regenerations- vermögen des Cornealepithels	8
III.	Diskussion der in den eigenen Versuchen verwendeten Substanz	10
IV.	Methodik der eigenen Experimente	13
V.	Beschreibung des Ablaufs der eigenen Versuche und der Untersuchungsergebnisse	15
VI.	Diskussion der Resultate und Schlussfolgerung	27
VII.	Zusammenfassung	30
VIII.	Literatur	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Seit langem ist das Problem der medikamentösen Förderung des Regenerationsvermögens des Cornealepithels ein Thema für Diskussionen und Experimente gewesen.

Wie wichtig es ist, eine Substanz zu finden, welche die Regeneration des Cornealepithels mit Sicherheit fördert, liegt auf der Hand. Als Beispiel hierfür möge die Anführung der durch Säure, Alkali und andere Caustica hervorgerufenen Epitheldefekte, die dann durch Narbenbildung zur Blindheit führen, genügen.

ULLERICH und DURCHSCHLAG haben eine wirkungsvolle experimentelle Methode entwickelt, um verschiedene Substanzen zu testen. In Anlehnung an diese Methode sollte in der vorliegenden Arbeit die Frage geprüft werden, ob und in welcher Weise ein nach Filatow zubereiteter Placentagewebeextrakt auf die Regeneration des Cornealepithels einwirkt. Im Hinblick auf die biologische und pharmakologische Wirkungsweise von Placenta-Gewebeextrakt (I. WEISS) und auch auf die klinischen Erfolge bei der Förderung von Regenerationsprozessen in einem beliebigen Organismus versuchten wir, herauszufinden, ob derartige Vorgänge auch bei der Regeneration des Cornealepithels stattfinden.

II. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS REGENERATIONSVERMÖGEN DES CORNEALEPITHEL

Nach ULLERICH und DURCHSCHLAG ist das Comealepithels ein beliebtes Objekt für die Testung der Wirkung eines bestimmten Medikaments hinsichtlich der Förderung oder Hemmung der Heilung von Epitheldefekten. Viele andere Forscher haben das Comealepithel entweder als Testobjekt für eine allgemeine Übersicht über das Problem der Epithelregeneration oder mit dem spezifischen Interesse an den Eigenschaften der Cornea selbst in ihre Untersuchungen einbezogen.

Hier soll eine kurze Diskussion einiger wichtiger Experimente über die Wirkungsweise verschiedener Substanzen auf die Regeneration des Comealepithels gegeben werden.

MARR, WOOD und STORCH, die mit weissen Ratten und der von BUSCHKE und FRIEDENWALD empfohlenen Technik gearbeitet haben (mit Äther anästhetisierte Ratten und etwa 30 kleine zirkuläre Epithelläsionen, die mit Nadeln mit feinster Spitze an jeder Cornea hervorgerufen wurden), wiesen nach, daß Antibiotika (z.B. Aureomycin, Chloramphenicol, Streptomycin) die Heilung nicht verzögern. Die Heilungsvorgänge des Epithels vollzogen sich normal bei lokaler Applikation von 2,500 Einheiten/ccm kristallinen Penicillin G-Konzentrats auf das Auge. Eine Verzögerung der Heilung wurde beobachtet, wenn eine Konzentration von 50 000 Einheiten/ccm des Penicillins verwendet wurde, ebenso bei der Anwendung von Bacitracin in einer Konzentration von 1 000 Einheiten/ccm. Eine Verzögerung der Heilung zeigte sich auch beim Gebrauch nichtmetallischer organischer Antiseptica (Zefiranchlorid und Phemerolchlorid) und zweier anästhetischer Lösungen (Butynsulfat und Tetracain-Hydrochlorid).

Die Epithelregeneration war auch bei den Untersuchungen von KOHLER und SCHARF über die ACTH- und Cortisoneinwirkung an der Cornea verzögert. Die Autoren bewiesen gleichzeitig, dass das salzretinierende Hormon der Nebennierenrinde (Desoxycorticosteronacetat = DOCA) die Heilung des Cornea-Defekts förderte. Diese Beobachtung brachte die Autoren auf den Gedanken, dass zwischen ACTH oder Cortison einerseits und DOCA andererseits ein antagonistischer Mechanismus bestehen müsse.

Der Gebrauch von Chloresiumsalsbe, die ein Chlorophyllderivat enthält, zeigte nach COLE einen fördernden Effekt auf die Heilung der verletzten Cornea.

GANDOLFI war es gleichfalls möglich, die regenerationsfördernde Wirkung von reinem Chlorophyll (in Salbenform) oder in Verbindung mit Chloramphenicol und Lebertran nachzuweisen. Interessanterweise zeigt Chloramphenicol allein sonst einen hemmenden Effekt auf das Epithel, während Lebertran die Heilung förderte, wenn auch in weit geringerem Masse als Chlorophyll.

KÜCHLE und TZIBROUK zeigten, dass alle ihre getesteten Oberflächenanästhetica die Regeneration des Cornealepithels nicht nur hemmten, sondern sogar das Epithel angriffen. Das Ausmass dieser Schädigung hing sowohl von der Konzentration wie von der Art des verwendeten Anästhetikums ab. Die Epithelisierung des Defekts wurde am stärksten durch Pantocain beeinträchtigt, etwas geringer durch Psiacin, Corneacin, und am wenigsten durch Cocain. KÜCHLE verwendete in anderen Versuchen die Substanzen Vitamin A in öllöslicher Form (Voganöl) bzw. als Salbe (Arovitsalbe), Pantothensäure in Salbenform (Bepanthensalbe), Placenta-Extraktalbe (Re-pla-Serol-Salbe, die Follikelhormon, Corpus luteum-Hormon, Hypophysenvorderlappenhormon enthält) und eine Wasserlösung des Enzyms Cytochrom C. Er konnte nachweisen, dass keine dieser getesteten Substanzen die Heilung des Cornealepithels beim Kaninchen förderte. Es zeigte sich ihm jedoch bei den Versuchen, dass ein dünner Salben- oder Ölfilm die Cornea schützte, so dass die Epithelregeneration nach einer leichten Verletzung mechanischen oder chemischen Ursprungs nicht wesentlich beeinträchtigt wurde.

LEPRI und FORNARO beobachteten, dass die subkutane Injektion und die lokale Applikation der Steroidhormone Oestradiol und Testosteron die Heilung des Cornealepithels förderten, während Progesteron in dieser Richtung keine Wirkung erkennen liess.

NOVER studierte den Einfluss eines anderen Hormons, des Thyroxins, und wies in seinen Versuchen nach, dass Thyroxin (in Salbenform) auf das Regenerationsvermögen des Cornealepithels einen förderlichen Einfluss hatte. Den beobachteten positiven Effekt des Hormons deutete er über eine Erhöhung des Stoffwechsels der Cornealzellen.

III. DISKUSSION DER IN DEN EIGENEN VERSUCHEN VERWENDETEN SUBSTANZ

Die Geschichte der in den eigenen Experimenten verwendeten Substanz beginnt im Jahre 1933, als der russische Wissenschaftler Filatow zum ersten Male mit seiner Methode des Gebrauchs "Biogener Stimulatoren" bei Cornealtransplantationen hervortrat. Filatow fand, dass bei der Cornealtransplantation von toten Tieren auf lebende eine grössere Anzahl klarer Corneae resultierte als bei der Verpflanzung zwischen lebenden Tieren. Aus dieser wichtigen Beobachtung entwickelte Filatow eine neue biologische Transplantationsmethode: das Auge eines toten Tieres wurde 2 bis 12 Stunden nach dem Exitus entfernt. Dann wurde es für 1 bis 3 Tage bei einer Temperatur von $2-4^{\circ}$ im Dunklen aufbewahrt. Dabei beobachtete Filatow, dass die Vitalität des Gewebes erhalten blieb, obgleich Autolyse eintrat. Die Cornea selbst wies weiterhin vermehrte Zellteilung auf. Diese Zellteilung der Cornea bei derart niedrigen Temperaturen war bis zu diesem Zeitpunkt noch von niemandem beobachtet worden. Nach dem Gelingen der Cornealtransplantation versuchte der Autor ähnliche Experimente mit anderen Gewebsarten, wobei er beweisen konnte, dass die Fähigkeit zur Regeneration und Zellteilung kein Spezifikum des absterbenden Comealgewebes ist, sondern ein Charakteristikum jeglichen absterbenden Gewebes. Filatow war der Ansicht, dass dabei eine spezifische Substanz abgegeben wurde, die Zellen mit geschwächtem Lebensimpuls stimuliert. Er benützte Gewebe wie Placenta, Pancreas, Haut, Thyreoidea, Embryonalgewebe, Bestandteile des Glaskörpers und pflanzliche Substanzen. Filatow zog aus den oben beschriebenen Experimenten die folgenden Schlüsse:

Wenn ein Stück Gewebe aus einem Organismus entfernt und unter subletalen Bedingungen aufbewahrt wird, akkomodiert sich das Gewebe biochemisch durch die Produktion der Substanzen, die die Lebensprozesse dieses Gewebes wieder fördert und stimuliert. Diese Substanzen nannte Filatow aus verständlichen Gründen "Biogene Stimulatoren". Vollständig abgestorbenes Gewebe kann diese Substanzen selbstverständlich nicht mehr regenerieren; dies ist nur bei Geweben mit gestörtem Stoffwechsel möglich. Da die Substanzen in verschiedenen tierischen Geweben produziert werden können - ebenso wie in pflanzlichem Gewebe, das vom Organismus getrennt und unter subletalen Bedingungen aufbewahrt wird -, sind sie nicht als gewebsspezifisch anzusehen. Dass biogene Stimulatoren im Organismus produziert werden können,

hat Filatow bei Traumen, Ultraviolett- und Röntgenbestrahlungen, Vergiftungen und in der Krisis einer Infektionskrankheit bewiesen. Das Vorhandensein der biogenen Stimulatoren wurde mittels biologischer Teste (z.B. Wachstum von Hefezellen) und durch künstlich hervorgerufene pathologische Prozesse demonstriert.

Filatow produzierte diese Substanzen durch einen wässrigen Extrakt von einem Organ, das relativ lange Zeit bei niedriger Temperatur gehalten worden war. Die biogenen Stimulatoren zeigen physikalisch und chemisch folgende Besonderheiten: sie sind thermostabil und überstehen die Temperatur von 120° für eine Stunde. Sie sind in Wasser löslich, bestehen aber nicht aus Proteinpartikeln oder aus Enzymen. Ihre Aktivität geht durch die chemische Präzipitierung von Protein nicht verloren. Der Nachweis ihrer Aktivität kann nur biologisch, z.B. durch einen Anstieg der Respiration des pflanzlichen Gewebes oder durch eine Beschleunigung der Heilung von Hautdefekten, die man bei Versuchstieren wie Mäusen und Ratten experimentell hervorgerufen hatte, geführt werden.

Die eigentlichen chemischen Grundelemente der biogenen Stimulatoren hat Filatow nicht gekannt und sie sind bis heute noch nicht entdeckt. Filatow war der Ansicht, es handle sich um Zimtsäure oder Zimtsäurederivate. Andere Autoren glauben, die aktiven Bestandteile seien hormoneller Natur. Einige vermuten die Wirkungsweise dieser Stoffe über das Freiwerden von Histamin, andere über eine Hyaluronidase, aber der endgültige Beweis, dass irgendeine dieser Substanzen den aktiven Wirkungsbestandteil darstelle, konnte nicht erbracht werden.

I. WEISS war es möglich, die Aktivität von Gewebsextrakten über die Erhöhung der Gewebsrespiration zu bestimmen. Mit dieser Methode testete die Firma SANABO - WIEN einen reinen Placenta-Extrakt und stellte diese Substanz in sterilen 5 ccm-Ampullen im Handel zur Verfügung. Durch eine Spezialuntersuchung wurde nachgewiesen, dass zwischen dem Ampullenpräparat und dem rohen Gewebsextrakt kein Unterschied in der Aktivität besteht. In biologischen Texten konnten keine hormonellen Substanzen gefunden werden, was diesen Placenta-Extrakt von anderen Gewebsextrakten der Placenta wie z.B. die Re-pla-Serol-Salbe unterscheidet. Das Produkt, das unter dem Namen "Placenta-SANABO" herausgebracht worden ist, ist ein wässriger Placenta-Gewebsextrakt, der bei unseren Experimenten verwendet wurde. Placentargewebe wurde lediglich deshalb benutzt, weil es dasjenige menschliche Gewebe ist, das am leichtesten zu beschaffen ist, und nicht etwa, weil es eine spezifische Substanz enthielte. Dieses Präparat ist ein Analogon zu Filatows Ge-

websextrakt und wird nach dem Verfahren von Filatow hergestellt:

Das extrahierte Organ wird 7 Tage lang bei einer Temperatur von $2-4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Dann wird es 5 mal mit frischem destilliertem Wasser gewaschen, mit einer Schere aufgeschnitten und darauf in einem Mörser pulverisiert. Es wird danach isotone Salzlösung dazugegeben (auf je 10 g 100 ccm). Anschliessend wird die Substanz umgerührt und bleibt eine Stunde lang bei $10-15^{\circ}\text{C}$ stehen. Später erfolgt eine Erhitzung der Masse in einer Retorte in einem Wasserbad (bei $70-80^{\circ}\text{C}$ für 25 - 30 Minuten), worauf sie durch einen Papierfilter gegeben wird. Das Filtrat wird 1 - 2 Minuten lang gekocht und danach noch einmal filtriert, sodann in Ampullen abgefüllt. Diese werden eine Stunde lang bei 120°C im Autoklaven sterilisiert.

Da die Augenheilkunde schon immer ein besonderes Interesse an der Gewebstherapie gezeigt hat, ist es verständlich, dass im Gegensatz zu anderen Spezialgebieten hier die meisten Auseinandersetzungen darüber stattgefunden haben. In verschiedenen Teilen der Welt sind unterschiedlich lautende Berichte über die therapeutischen Erfolge herausgekommen. Französische, italienische, lateinamerikanische Wissenschaftler sowie Forscher aus östlichen Ländern haben die Filatowsche Theorie experimentell zu belegen versucht und die meisten von ihnen haben das Vorhandensein der biogenen Stimulatoren anerkannt und ihre Anwendung empfohlen. Im Gegensatz dazu haben die meisten nordamerikanischen Autoren mit der Anwendung der Filatowschen Theorie keine positiven Resultate zu verzeichnen gehabt.

In Klinik und Experiment ergaben sich allerlei widersprechende Resultate. Die Mehrzahl der Studien wurden auf den Gebieten der Ophthalmologie, der Dermatologie und der Inneren Medizin gemacht. MORAWETZ zeigte experimentell meist an Hunden und Katzen, dass Filatows Placenta-Extrakte zu einer restorativen Therapie einigermaßen brauchbar sind und dass die Resultate von refraktären Fällen sowohl als auch die Kürze der Therapiezeit Beachtung verdienen.

F. BRAUNER hat bei 120 hautkranken Patienten einen günstigen Einfluss bei Röntgen- und Radiumschäden sowie bei Neurodermatitis festgestellt, während z.B. bei Kranken mit Psoriasis und idiopathischer Hautatrophie keine Wirkung nachzuweisen war. Immerhin trat in keinem Fall eine Verschlimmerung des jeweiligen Leidens durch die Therapie ein. In einer anderen klinischen Studie konnte LUTZ zeigen, dass bei Patienten, die weniger als 25% Abfall oder Anstieg der Eosinophilen im Thorntest aufwiesen, nach der Behandlung mit placentarem Gewebsextrakt sich ein normales Verhalten der Eosinophilen bei

der Testung einstellte. Die Patienten bei diesem Versuch hatten keine Neben-
nierenrindeninsuffizienz. Gleichzeitig fand man, dass die Mehrzahl dieser
Kranken nach der Behandlung ein Gefühl erhöhter funktioneller Leistungsfähig-
keit aufwies.

Andererseits fand GORDON keine positiven Resultate bei der Gewbsextrakt-
therapie. KRONENBERG, der Therapieversuche bei Leukomen und Hornhaut-
trübungen unternahm, berichtete, er habe in keinem einzigen Fall mit der
Gewbsextraktbehandlung einen Erfolg erzielt. KANTOROVICH spricht von
einer Verschlimmerung des Zustandes durch die Therapie. Trotzdem stimmte
die Mehrheit aller Autoren Filatows Ansicht zu.

IV. METHODIK DER EIGENEN EXPERIMENTE

Unter Anlehnung an die ULLERICH-DURCHSCHLAGSche Technik teilte sich
das Hauptexperiment in 5 Unterabteilungen. Bei allen Versuchen wurden aus-
gewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts verwendet. In jedem Experiment
wurden beide Augen mit Gabe von 2 Tropfen 1%igen Optocains in den Binde-
hautsack je dreimal in 1-minütigem Abstand anästhesiert. Darauf wurde an
beiden Augen ein Defekt des Comealepithels gesetzt, was in den einzelnen
Versuchsreihen in verschiedener Weise geschah.

In der ersten Versuchsreihe wurde mit Hilfe eines gläsernen mit Baumwolle
umwickelten Applikators an die Augen von 5 Kaninchen Salzsäure (Industrie-
form) gebracht. Der Applikator wurde in die Salzsäure getaucht und dann fest
auf beide Augen aufgedrückt. Es trat sofort ein sichtbarer Effekt auf. Nach 24
Stunden wurde eine Spur einer 1%igen Fluoresceinlösung in den Bindehautsack
geträufelt, wodurch sich der Epitheldefekt grün färbte. Dann wurde die Läsion
in beiden Augen mit einem Keratometer nach Wessely in mm gemessen
(grösste und geringste Ausdehnung des Defekts). Die Messungen wurden wäh-
rend 3 Wochen einmal täglich durchgeführt und tabellarisch festgehalten. Auch
die cornealen und conjunctivalen Entzündungsreaktionen und die Stärke der
Augensekretion wurden registriert.

Für die 2. Versuchsreihe standen ebenfalls 5 Kaninchen zur Verfügung, die
in gleicher Weise behandelt wurden. Lediglich kam statt HCl, NaOH zur An-
wendung.

In der 3. Versuchsreihe, die auf dieselbe Weise durchgeführt wurde, folgten
wir enger der Originalmethodik von ULLERICH und DURCHSCHLAG. Eine ge-

bogene Scheibe aus Leichtmetall mit einem runden Loch von 6 mm Durchmesser wurde auf die Cornea aufgelegt und der unbedeckte Mittelteil einige Male leicht mit einem Dampfkauter nach Wessely überbürstet. Dadurch kam ein runder Epitheldefekt zustande. Nach der Einführung einer Spur von 1%iger Fluoresceinlösung in den Bindehautsack färbte sich der Defekt grün. Bei diesen Versuchen wurde das Fluorescein sofort nach Ausbildung des Defekts dazugegeben.

In der 4. Versuchsreihe fand dasselbe Verfahren Anwendung wie in der ersten und zweiten, es standen 9 Tiere im Versuch, 3 wurden mit HCl, 6 mit Natronlauge behandelt. In der 5. und letzten Versuchsreihe wurde in gleicher Weise vorgegangen, dabei wurden 6 Tiere benutzt, die alle HCl bekamen.

Die Leichtmetallscheibe fand nur in demjenigen Experiment Anwendung, in dem der Dampfkauter gebraucht wurde. Die Benützung des Glasapplikators ohne die Metallscheibe wurde bei der Applikation von HCl und NaOH für wesentlich wirksamer befunden, da sich die Augen unter den Metallscheiben bewegt haben und sich nach Anwendung von HCl beziehungsweise NaOH die ätzende Substanz über die Cornea ausgebreitet hat.

Bei allen diesen Versuchsreihen wurde das rechte Auge als Kontrollauge, und das linke zur Testung des Placentarextrakts verwendet. In den 3 ersten Versuchsreihen wurden in das rechte Auge 2 Tropfen normaler physiologischer Kochsalzlösung, in das linke 2 Tropfen "Placenta-SANABO ophthalmicum" gegeben. "Placenta-SANABO ophthalmicum" enthält ein Konservierungsmittel zur Steigerung der Haltbarkeit, da es offen als Augentropfen verabreicht wird. Die Tropfen wurden 6 mal täglich im Abstand von 2 Stunden während 14 Tagen und dann 7 Tage lang 2 mal täglich eingeträufelt.

In der 4. Versuchsreihe wurde die gleiche Prozedur durchgeführt, jedoch wurde "Placenta-SANABO" gegeben. "Placenta-SANABO" enthält kein Konservierungsmittel, da es in kleinen Ampullen aufbewahrt und nach Öffnen derselben sofort gegeben wird. In diesem Fall verwendeten wir "Placenta-SANABO" als Augentropfen, um zu sehen, ob dieses Konservierungsmittel, das in "Placenta-SANABO ophthalmicum" enthalten ist, einen Einfluss auf den Heilungsprozess ausübt. In der 5. Versuchsreihe bekamen die Tiere Nr. 26 und 29 1 mal täglich 0,3 mg Placenta subconjunctival nur in das linke Auge injiziert. Die Tiere Nr. 25 und 30 bekamen 1 mal täglich in den M. glutaeus maximus Injektionen mit 0,3 mg "Placenta-SANABO" zuzüglich 14 Tage lang 6 mal täglich - in Abständen von 2 Stunden - und 7 Tage lang

2 mal täglich 2 Tropfen "Placenta-SANABO" in das linke und 2 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung in das rechte Auge instilliert. Den Tieren Nr. 27 und 28 wurde 3 Wochen lang 1 mal täglich 0,3 mg "Placenta-SANABO" in den *M. glutaeus maximus* injiziert.

V. BESCHREIBUNG DES ABLAUFES DER EIGENEN VERSUCHE UND DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Erste Versuchsreihe

Am ersten Tage um 12 Uhr wurde der corneale Defekt - wie im vorigen Abschnitt geschildert - mit HCl auf beiden Augen von 5 Kaninchen produziert. Nach 24 Stunden wurde eine 1%ige Fluoresceinlösung in den Bindehautsack geträufelt, was die befallene Zone sofort grün verfärbte. Um 13, 15 und 17 Uhr wurden je 2 Tropfen "Placenta-SANABO Ophthalmicum" in den linken Bindehautsack aller Tiere gegeben und in den rechten in entsprechender Weise 2 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung.

Am nächsten Tag wurde die gleiche Prozedur durchgeführt, jedoch anstelle von 3 Einträufelungen 6, und zwar um 8, 10, 12, 14, 16 und 18 Uhr. Dieser Vorgang wurde 14 Tage lang genau durchgeführt, anschliessend erfolgten die Applikationen noch 7 Tage lang 2mal täglich.

Die Messungen der cornealen Defekte (jeweilig grösste und geringste Ausdehnung) und äusserlichen Beobachtungen wurden 14 Tage lang einmal täglich vorgenommen, dann nur noch einmal am 21. Tag, dem letzten Versuchstag. Die täglichen Veränderungen der Grösse des Defekts im linken und im rechten Auge (Kontrollauge) wurde in Tabelle 1 festgehalten.

1. Versuchsreihe: Tiere 1 - 5

1. Tag: Erzeugung des Hornhautdefektes mit HCl.
2. Tag: Am Tage nach Setzen des Defekts zeigten alle Tiere eine deutliche entzündliche Reaktion in beiden Augen. Bei Tier Nr. 1 war dies am stärksten ausgeprägt.
3. Tag: Die entzündliche Reaktion war nicht mehr ganz so stark. Das linke Auge von Tier Nr. 3, 4 und 5 zeigte gegenüber dem rechten einen leichten Rückgang der Erscheinungen, bei den anderen Tieren war zwischen den beiden Augen kein Unterschied zu sehen. Nr. 1 wies immer noch die stärkste entzündliche Reaktion und eine enorme Sekretabsonderung auf.

4. Tag: Tier Nr. 3 zeigte eine conjunctivale Blutung im rechten Auge.
5. Tag: Die entzündliche Reaktion war im Vergleich zum Vortag zurückgegangen. Nr. 2 wies in jedem Auge eine kleine conjunctivale Blutung auf, ausserdem Vaskularisationen der Cornea. Nr. 4 zeigte die beträchtlichste Reaktion, beide Oberlider waren geschwollen und entzündet.
6. Tag: Nur bei Tier Nr. 4 war eine Zunahme der Erscheinungen eingetreten. Beide Augen zeigten Reizerscheinungen und es wurden grössere Mengen einer schleimigen Flüssigkeit abgesondert. Beide Oberlider waren geschwollen und entzündet. Um 18 Uhr war Tier Nr. 5 in schlechtem Allgemeinzustand, das Tier schien sehr schwach zu sein und konnte kaum stehen.
7. Tag: Nr. 5 lag tot im Käfig. Die Vaskularisation auf der Cornea von Nr. 2 hatte an beiden Augen etwas abgenommen. Die conjunctivale Blutung im rechten Auge von Tier Nr. 3 schien zugenommen zu haben. Progredient war eine Verschlechterung des Zustandes von Nr. 4, das Tier konnte kaum die Augen öffnen, aus denen sich eine grosse Menge Sekret entleerte. Jedoch war der Defekt im linken Auge gegenüber dem rechten im Rückgang begriffen.
9. Tag: Tier Nr. 2 zeigte nur noch sehr schwache comeale Vaskularisationen, ausserdem eine kleine conjunctivale Blutung im oberen Teil beider Augen. Das Oberlid des rechten Auges von Tier Nr. 3 war geschwollen, Nr. 1 zeigte ausser etwas cornealer Vascularisation beiderseits (rechts etwas stärker als links) keine Veränderungen.
10. Tag: Bei Tier Nr. 4 hatte sich nun im rechten Auge eine Descemetocoele entwickelt, die im wesentlichen über der defekten Zone lag und von Iris gekleidet schien. Sie hatte 5 mm im Durchmesser, und da sie die defekte Zone bedeckte, war eine genaue Messung dieser im rechten Auge unmöglich.
12. Tag: Die Descemetocoele im rechten Auge von Nr. 4 zeigte eine zentrale Perforation. Beide Oberlider waren sehr geschwollen und entzündet und es war nunmehr unmöglich, den Defekt im linken Auge zu messen, da in seinem unteren Teil eine Erosion bestand, jedoch hier ohne vorherige Geschwürsbildung.
14. Tag: Die conjunctivale Injektion im rechten Auge von Tier Nr. 1 war zurückgegangen, während die linke Hornhaut klarer wurde und die Vaskularisation der Cornea fast verschwunden war. Nr. 2 wies unter beiden Oberlidern eine kleine, conjunctivale Blutung auf, die Augen selbst waren klar. Bei Tier Nr. 3 hatte sich im rechten Auge eine

Erosion der Hornhaut gebildet, die von einem infiltrierten Ring umgeben war. Die linke Cornea war klar und schien ausser dem Defekt nicht beschädigt. Der Zustand von Nr. 4 war unverändert. Nunmehr wurde bis zum 21. Tag mit den Beobachtungen ausgesetzt.

21. Tag: Das rechte Auge von Tier Nr. 1 zeigte immer noch die corneale Vaskularisation. Die linke Hornhaut war klarer als die rechte und wies noch eine ganz geringe Vaskularisation auf. Der Befund bei Nr. 2 war ebenfalls noch der gleiche wie 7 Tage zuvor, lediglich war die conjunctivale Blutung im linken Auge etwas kleiner geworden als die im rechten. Im rechten Auge von Nr. 3 fand sich eine 5,5 mm-Erosion der Cornea. Die gesamte Conjunctiva und die Lider waren so geschwollen und entzündet, dass der Defekt nicht mehr richtig gemessen werden konnte. Es fand sich eine conjunctivale Injektion, eine Vaskularisation an der Cornea und eine grosse Menge Sekret, das aus der Lidspalte floss. Das linke Auge war indessen klar, ohne Sekret oder Entzündung. Beide Augen von Tier Nr. 4 waren gleichermassen affiziert (Erosion, allgemeine Entzündung und geschwollene Lider).

2. Versuchsreihe: Tiere 6 - 10

Hier wurde genau die gleiche Prozedur wie in der 1. Versuchsreihe durchgeführt, nur wurde statt HCl zur Erzeugung des Cornealepitheldefekts NaOH als Kaustikum verwendet.

1. Tag: Erzeugung des Comeadefekts mit NaOH.
2. Tag: Am Tage nach Setzen des Defekts zeigten alle Tiere eine deutliche entzündliche Reaktion, die aber etwas geringer war als die, die sich nach der Verwendung von HCl ausgebildet hatte.
3. Tag: Alle Tiere hatten in beiden Augen eine conjunctivale Injektion.
4. Tag: Nr. 6 zeigte im rechten Auge gegenüber dem Vortag eine Verminderung der conjunctivalen Injektion, während das linke Auge unverändert war.
5. Tag: Nr. 7 hatte auf dem oberen Teil des rechten Auges eine kleine subconjunctivale Haemorrhagie. Beide Augen schienen einen Rückgang der conjunctivalen Injektion aufzuweisen. Nr. 9 hatte auf dem oberen Teil beider Augen eine conjunctivale Blutung, die conjunctivale Injektion war unverändert. Das rechte Auge von Nr. 8 zeigte um den Defekt herum einen infiltrierten Ring, die conjunctivale Injektion im linken Auge war etwas stärker als im rechten.

Time	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21
	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
1	5,5 9,5	6,5 9,5	6 9,5	5,5 9,5	6 9,0	6 9	6 8,5	6 8	6 8,0	6 7,5	5,5 7,5	5,5 6,5	5,2 6,5	4 6,0	4,5 5,5
2	5,5 9,5	7 10	5 8	6,5 10	5 6,5	5,5 6	5 6	5 5,5	5 5,5	5 5	5 5,5	5 5,5	5 5,5	4,5 4,5	5 4,5
3	10 8,5	5 9	10 8	5 8,5	5 8,5	5,5 8,5	9 8	9 8,5	9 8	9 8,5	5,5 7,5	5,5 8	5 7,5	5 7,5	nicht messbar
4	10 2	7 9	10 9,5	5 9	5 8,5	5 9	8 8,5	5 8,5	8 7,0	8 8	3 7	3 7	3 7,5	3 7,5	nicht messbar
5	7 9	5,5 6,5	6 9	5,5 6,5	5 8	5,5 6	5 8	5 8,5	5 7,5	5 8,5	5 7,5	5 8,5	5 7,5	5 6,0	5 5,5

Tabelle 1 - Verlauf der Regeneration des Hornhauttheils nach künstlich gesetztem Defekt am Kaninchenauge mit HCl:

R = Rechtes Auge = Kontrollauge (Physiologische Kochsalzlösung)
L = Linkes Auge = Versuchsauge (Placenta Sanabo Ophthalmicum)

Das rechte Auge von Nr. 10 wies eine Vaskularisation an der Cornea auf. Das linke Auge schien weniger gereizt zu sein.

7. Tag: Nr. 7 hatte im linken Auge eine viel geringere conjunctivale Injektion als im rechten. Die conjunctivalen Blutungen in den Augen von Nr. 9 waren fast verschwunden. Das rechte Auge von Nr. 10 wies eine kleine, weisse Macula in der Mitte des Defekts auf und es hatte sich eine Vaskularisation an der Cornea ausgebildet; das linke Auge war davon frei. Auf beiden Augen war noch eine conjunctivale Injektion vorhanden. Bei Nr. 6 zeigte das rechte Auge eine geringere entzündliche Reaktion als das linke. Das linke Auge von Nr. 8 wies eine weisse Macula im Zentrum des Defekts auf, aber die conjunctivale Injektion war geringer als im rechten Auge.
9. Tag: Im rechten Auge von Nr. 7 hatte sich eine Vaskularisation an der Cornea und eine weisse Macula in der Mitte des Defekts gebildet.
11. Tag: Das linke Auge von Nr. 7 entwickelte die gleichen Charakteristika, aber in etwas schwächerem Ausmass. Bis zum 21. Tag wurden keine Beobachtungen mehr gemacht.
21. Tag: Die Cornea des rechten Auges von Nr. 6 war klar, es bestand noch eine leichte conjunctivale Injektion. Das linke Auge zeigte in einem sehr kleinen Bezirk neue corneale Vaskularisation und conjunctivale Injektion. Der Zustand von Nr. 7 blieb ungefähr gleich und die linke Hornhaut war etwas klarer als die rechte. Auf dem rechten Auge von Nr. 8 war eine vaskularisierte Macula der Cornea zu sehen, auch die conjunctivale Blutung war noch vorhanden. Am linken Auge war die Hornhaut klar und die Entzündungserscheinungen waren so gut wie abgeklungen. Nr. 9 wies eine leichte conjunctivale Injektion im rechten Auge auf, während das linke Auge so gut wie frei von entzündlichen Erscheinungen war. Der Zustand von Nr. 10 war unverändert; das linke Auge war immer noch in besserem Zustand als das rechte. (Tabelle 2)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21
	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag
Tiere	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
6	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{5,5}{8}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{6}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{6}$	$\frac{5}{5,5}$
7	$\frac{7}{12}$	$\frac{6}{13}$	$\frac{5,5}{11,5}$	$\frac{5}{12}$	$\frac{6}{11}$	$\frac{5,5}{10,5}$	$\frac{6}{11}$	$\frac{5,5}{10}$	$\frac{6}{10,5}$	$\frac{5,5}{10}$	$\frac{6}{10,5}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{6}{9}$	$\frac{5}{8,5}$	$\frac{4,5}{10}$
8	$\frac{5,5}{6,5}$	$\frac{6}{5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5,5}{4,5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{4,5}{4,5}$
9	$\frac{7}{7,5}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{6,5}{6,5}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{5,5}{6}$
10	$\frac{6,5}{7}$	$\frac{5,5}{6,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{6}$	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{4,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{4,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{4,5}$	$\frac{5}{5,5}$

Tabelle II - Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels nach künstlich gesetztem Defekt am Kaninchenauge mit NaOH:

R = Rechtes Auge = Kontrollauge (Physiologische Kochsalzlösung)

L = Linkes Auge = Versuchsaug (Placenta Sanabo Ophthalmicum)

3. Versuchsreihe: Tiere 11 - 15

Es wurde, wie in der 1. und 2. Versuchsreihe eine Läsion des Comeaepithels gesetzt, allerdings anstatt durch Applikation von HCl beziehungsweise von NaOH durch eine in der oben beschriebenen Weise vorgenommene Dampfkauterisation.

1. Tag: Erzeugung des Comeadefekts mit dem Dampfkauter. Zum Unterschied von den anderen Experimenten wurde gleich nach dem Setzen des Defekts mit der Behandlung begonnen.
2. Tag: Keines der Tiere zeigte irgendwelche Anzeichen von Entzündungen und die Augen aller Tiere wiesen eine Abnahme in der Grösse des Defekts auf.
3. Tag: Bei Nr. 11 und 12 war der Defekt in beiden Augen völlig verschwunden, während er bei Nr. 13 im linken Auge zurückgegangen, im rechten aber noch sichtbar war. Die beiden anderen Tiere zeigten eine weitere Abnahme des Defekts in beiden Augen.
4. Tag: Bei allen Tieren waren die Defekte in beiden Augen ohne irgendwelche entzündliche Reaktionen verschwunden. Die Abnahme des Cornealdefekts in dem Zeitraum von 4 Tagen zeigt die Tabelle 3.

4. Versuchsreihe: Tiere 16 - 24

Die oben beschriebene Prozedur zur Verätzung des Hornhautepithels wurde an 9 Tieren durchgeführt. Drei bekamen HCl (Nr. 16, 17 und 18), die restlichen 6 NaOH. Diesmal wurde "Placenta-SANABO" statt "Placenta-SANABO Ophthalmicum" verwendet.

1. Tag: Erzeugung des Comeadefekts bei drei Tieren mit HCl und bei 6 mit NaOH.
2. Tag: Am ersten Tag nach Erzeugung des Defekts hatten alle Tiere in beiden Augen dieselbe entzündliche Reaktion.
3. Tag: Die Lider des linken Auges von Nr. 23 waren geschwollen und es fand sich eine starke conjunctivale Injektion, während das rechte Auge etwas weniger entzündet war. bei Nr. 17, 20 und 21 war der entzündliche Zustand im Gegensatz dazu im rechten Auge stärker. Nr. 24 wies dieselben Erscheinungen auf, nur hatte das rechte Auge in seinem oberen Teil eine kleine conjunctivale Blutung. Die Augen der übrigen Tiere zeigten keine Abweichungen.
4. Tag: Aus dem rechten Auge von Nr. 21 floss eine grössere Menge weissen schleimigen Sekrets.

	1		2		3		4	
	Tag		Tag		Tag		Tag	
Tiere	R	L	R	L	R	L	R	L
11	$\frac{5}{3,5}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{2}{2,5}$	0	0	0	0
12	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{4,5}{5,5}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{3}{4}$	0	0	0	0
13	$\frac{3}{2,5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{2}{2}$	0	0	0
14	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{7,5}{6}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{7}{5}$	$\frac{3}{2,5}$	$\frac{2}{2}$	0	0
15	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{4,5}{7,5}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{6,5}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	0	0

Tabelle III - Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels nach künstlich gesetztem Defekt am Kaninchenaugen mit Dampfkauter:
 R = Rechtes Auge = Kontrollauge (Physiologische Kochsalzlösung)
 L = Linkes Auge = Versuchsaugen (Placenta Sanabo Ophthalmicum)

5. Tag: Das rechte Auge von Nr. 17 bot das Bild einer starken conjunctivalen Injektion und das linke Auge von Nr. 22 erschien angeschwollen. Das rechte Auge von Nr. 21 wies eine conjunctivale Injektion auf.
6. Tag: In der Cornea des linken Auges von Nr. 22 entwickelte sich eine Vaskularisation an der Cornea und die Schwellung nahm etwas ab. Die geringe conjunctivale Blutung im rechten Auge von Nr. 24 war etwas kleiner geworden. Bei Nr. 17 zeigte das rechte Auge eine conjunctivale Injektion, wie auch das linke Auge von Nr. 16 und 20. In den nächsten 3 Tagen waren wenig Veränderungen festzustellen.
9. Tag: Am linken Auge von Nr. 24 war eine kleine conjunctivale Blutung entstanden, auch die conjunctivale Blutung auf dem rechten Auge war noch vorhanden. Das rechte Oberlid von Nr. 18 war geschwollen.
13. Tag: Im linken Auge von Nr. 18 trat eine geringe Vaskularisation an der Cornea auf.
- Bis zum 21. Tag wurden keine weiteren Beobachtungen gemacht.
21. Tag: Das rechte Auge von Tier Nr. 17 hatte immer noch eine geringe conjunctivale Injektion, während das linke nicht betroffen war. Tier Nr. 22 zeigte auf beiden Corneae geringe Blutgefäßneubildungen. Bei Nr. 21 fand sich im rechten Auge ebenfalls eine corneale Blutgefäßneubildung und eine conjunctivale Injektion, während das linke ganz klar war. Beide Augen von Tier Nr. 24 wiesen noch eine conjunctivale Blutung auf, aber die des linken Auges schien etwas kleiner. Das rechte Auge von Nr. 23 hatte eine conjunctivale Injektion, das linke war normal. Bei den vier anderen Tieren (Nr. 16, 18, 19, 20) waren beide Augen gleichermassen klar. (Tabelle 4)

5. Versuchsreihe: Tiere Nr. 25 - 30

Die Art und Weise, in der die Defekte im Auge ausgelöst wurden, war hier die gleiche, aber die Methode der Einführung der Testsubstanz wurde geändert. Diese wurde bei einigen Tieren i. m. injiziert, bei anderen subconjunctival, während bei einigen anderen Tieren die Standard-Augentropfmethode in Verbindung mit der i. m. Injektion angewendet wurde. Diese Methode ist oben eingehend beschrieben worden.

1. Tag: Zu der Erzeugung des cornealen Defekts wurde HCl als Kaustikum benutzt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21
Tiere	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag
16	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{25}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{2,5}{3}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2,5}{2}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{2}{2}$
17	$\frac{4,5}{4}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{3,5}{3,5}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{3}{3}$
18	$\frac{4,5}{4,5}$	$\frac{4}{4,5}$	$\frac{4}{4,5}$	$\frac{3,5}{4}$	$\frac{3,5}{4}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3,5}{3}$	$\frac{3,0}{3,5}$	$\frac{3,0}{3,5}$	$\frac{3,0}{3,5}$	$\frac{3,0}{3,5}$	$\frac{3}{3,5}$	$\frac{3}{3,5}$
19	$\frac{3,5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{3,5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3}$	$\frac{4,5}{3}$	$\frac{4,5}{3}$	$\frac{4,5}{3}$	$\frac{2,5}{3,0}$	$\frac{2,5}{3}$	$\frac{2,5}{3}$	$\frac{2,5}{3}$	$\frac{2,5}{3}$	$\frac{2,5}{3}$
20	$\frac{6}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{3,5}$	$\frac{5}{3,5}$	$\frac{5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{4,5}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$	$\frac{4}{3,5}$
21	$\frac{6}{6}$	$\frac{6}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{4,5}{5}$
22	$\frac{6}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{6}{6,5}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5,5}{5}$
23	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{9}$	$\frac{5,5}{7,5}$	$\frac{5,5}{7,5}$	$\frac{5,5}{7,5}$	$\frac{5,5}{7,5}$	$\frac{5,5}{7,5}$	$\frac{5,5}{7,5}$
24	$\frac{6}{6}$	$\frac{6}{6}$	$\frac{6}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6}$

Tabelle IV - Verlauf der Begeneration des Hornhautepithels nach kuppelich-geseiztem Lektet am Versuchsaugen mit HCl (Tiere 16, 17 und 18) und mit NaOH (Tiere 19, 20, 21, 22, 23 u. 24).

R = Rechter Auge = Kontrollauge (physiologische Kochsalzlösung)

L = Linker Auge = Versuchsaugen (Placenta Sanabo)

2. Tag: Am Tage nach der Auslösung der Defekterkrankung kam es in den Augen aller Tiere zu der üblichen allgemeinen entzündlichen Reaktion.
3. Tag: Die Tiere Nr. 25, 27, 28 und 30 zeigten eine conjunctivale Injektion und wiesen an beiden Augen eine große Menge weissen, schwammigen Sekrets ab. Das linke Auge von Nr. 26 zeigt die gleichen Erscheinungen in etwas schwächerer Form als im rechten Auge, bei Nr. 29 war die gleiche entzündliche Reaktion zu sehen und das Oberlid des rechten Auges war geschwollen.
4. Tag: Bei allen Tieren waren beide Augen jetzt in viel besserem Zustand. Bei Tier Nr. 25 war die conjunctivale Injektion des linken Auges etwas schwächer als die des rechten, bei Nr. 27 war sie im linken Auge stärker, bei Nr. 28 war das linke Auge etwas weniger entzündet als das rechte, und beide wiesen eine Vaskularisation der Cornea auf, beide Augen von Nr. 28 waren gleichartig affiziert, während bei Nr. 29 das linke Auge viel mehr entzündet erschien als das rechte. Die Schwellung des rechten Oberlides war verschwunden. Bei Nr. 30 bestand eine subconjunctivale Blutung beider Augen, deren sonstiger Status ungefähr gleichartig war.
5. Tag: Die conjunctivale Injektion im linken Auge von Nr. 30 war geringer als die im rechten.
6. Tag: Das linke Auge von Nr. 27 war ganz klar und wies keinerlei entzündliche Anzeichen mehr auf, während das rechte immer noch eine leichte conjunctivale Injektion zeigte. Bei Nr. 25 und 28 zeigten sich keine Veränderungen, während bei Nr. 28 das linke Auge immer noch viel stärker entzündet war als das rechte. Die Lider waren nunmehr geschwollen und an der Cornea war eine Vaskularisation zu sehen. Bei Nr. 30 hatte die subconjunctivale Blutung nachgelassen und es war nur noch eine sehr kleine conjunctivale Blutung zu sehen.
14. Tag: Im linken Auge von Tier Nr. 28 hatte sich eine Bräune gebildet. Nachdem wiederum zum 21. Tag die Beobachtungen eingestellt.
21. Tag: Bei Nr. 25 war das linke Auge klarer als das rechte, aber beide wiesen in der Mitte des retinischen Defektareals kleine, narbenähnliche, vaskularisierte Maculae an der Cornea auf, während im linken nur noch eine vaskularisierte narbenähnliche Macula in der Mitte der defekten Zone zu sehen war. Das rechte Auge von Tier Nr. 27 wies den gleichen Fleck auf, sonst waren beide Augen der Tiere Nr. 27 und 28 klar. Das linke Auge von Nr. 28 war immer noch stark entzündet und die Bräune noch nachzuweisen. Beide Augen von Nr. 30 waren jetzt klar und hatten im Zentrum des Defekts vaskularisierte Maculae. (Tabelle 5)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21
Tiere	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag	Tag
25	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
	$\frac{6}{6}$	$\frac{5,5}{6,5}$	$\frac{6}{6}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{4}{4,5}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{3,5}{4,5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{2,5}{4,5}$
26	$\frac{7}{7}$	$\frac{6}{6}$	$\frac{7}{7}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{6,5}{5,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{5,5}$	$\frac{6}{4,5}$	$\frac{4,5}{5,5}$	$\frac{5,5}{4,5}$	$\frac{4}{5,5}$	$\frac{5,5}{4,5}$	$\frac{4}{5,5}$	$\frac{5}{4,5}$	$\frac{4}{5,5}$
27	$\frac{6}{6}$	$\frac{5,5}{5,5}$	$\frac{6}{5,5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{4,5}{5,5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{4,5}{5}$	$\frac{4}{5}$
28	$\frac{6}{7}$	$\frac{8}{7}$	$\frac{5,5}{7}$	$\frac{7,5}{7}$	$\frac{5,5}{7}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{5,5}{6,5}$	$\frac{5}{6,5}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5}{6,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{5}{6,5}$	$\frac{5}{6}$	$\frac{4,5}{6}$	$\frac{4,5}{6}$
29	$\frac{6}{9}$	$\frac{6}{9}$	$\frac{6}{8,5}$	$\frac{6}{9}$	$\frac{5,5}{8,5}$	$\frac{5}{9}$	$\frac{5,5}{8}$	$\frac{5}{9}$	$\frac{5,5}{7,5}$	$\frac{5}{9}$	$\frac{5,5}{8,5}$	$\frac{5}{7}$	$\frac{5}{8}$	$\frac{5}{7}$	$\frac{5}{8}$
30	$\frac{6,5}{7}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{5,5}{6,5}$	$\frac{5,5}{6}$	$\frac{5,5}{6,5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5,5}{5,5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5,5}{5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5}{5,5}$	$\frac{5,5}{5,5}$	$\frac{5}{5,5}$

Tabelle V - Verlauf der Regeneration des Hornhautepithels nach Künstlich gesetztem Defekt am Kaninchenauge mit HCl.

Nr. 27 und 28 Intramuskuläre Injektion von Placenta Sanabo.

Nr. 26 und 29 Subconjunctivale Injektion von Placenta Sanabo nur ins L Auge; R = Kontrollauge

Nr. 25 und 30 Intramuskuläre Injektion + Physiologische Kochsalzlösung ins R Auge und von Placenta Sanabo ins L Auge.

VI. DISKUSSION DER RESULTATE UND SCHLUSSFOLGERUNG.

Das Resultat der hier beschriebenen Versuchsreihen kann ganz allgemein so formuliert werden: die Testsubstanz "Placenta-Sanabo" zeigte - ob sie nun in der Form von Augentropfen, von intramuskulärer oder von subconjunctivaler Injektion angewendet wurde, - keinen erkennbaren Einfluss auf die Geschwindigkeit der Regeneration des Comealepithels. Wie die Tabellen zeigen, war im Rückgang der Defektgrößen im Testauge kein nennenswerter Unterschied zu dem im Kontrollauge zu sehen. Bei einigen Tieren zeigte das linke Auge eine etwas bessere Heilungstendenz, während bei der Mehrzahl der Tiere die Heilung beider Augen gleich schnell vonstatten ging. Nur bei 4 Tieren war der Defekt im rechten Auge etwas schneller zurückgegangen als im linken. Wir sind der Ansicht, dass der Unterschied in der Größenabnahme des Defekts so geringfügig ist, dass man der Testsubstanz keinen definitiven Effekt auf den Heilungsprozess zusprechen kann.

Die sekundären pathologischen Veränderungen am Auge wurden ebenfalls notiert. Bei den meisten Tieren waren die sichtbaren Reaktionen in beiden Augen ziemlich ähnlich, aber es gab immerhin doch einige Reaktionen nur der einen Seite. In der 1. Versuchsreihe entwickelte das rechte Auge des Tieres Nr. 3 eine Erosion mit starker entzündlicher Reaktion, während das linke klar blieb. Das rechte Auge von Nr. 8 in der 2. Versuchsreihe entwickelte ein kleines, vaskularisiertes narbenähnliches Gebilde im Zentrum des Defekts, während im linken Auge nichts dergleichen zu sehen war. In der 3. Versuchsreihe konnten keine eindeutigen Resultate erzielt werden, da alle Defekte innerhalb von 4 Tagen völlig verschwunden waren. Das einzige möglicherweise als positiv zu wertende Ergebnis war die Tatsache, dass der Defekt im linken Auge von Tier Nr. 13 einen Tag eher verschwand als der im rechten.

Auch die 4. Versuchsreihe zeigte keine deutlich unterschiedlichen Resultate. Tier Nr. 29 in der 5. Versuchsreihe entwickelte im linken Auge eine Erosion und eine starke entzündliche Reaktion, die vermutlich auf den Reiz durch die direkte conjunctivale Injektion der Testsubstanz zurückzuführen war. Mittels der verschiedenen Methoden der Instillation der Testsubstanz konnten keine signifikanten unterschiedlichen Ergebnisse erzielt werden.

Aus den mitgeteilten Ergebnissen der eigenen Untersuchungen lassen sich folgende praktischen Schlussfolgerungen ziehen:

Am chemisch oder thermisch geschädigten Hornhautepithel ist eine Beschleu-

nigung der Regeneration durch die Testsubstanz "Placenta-Sanabo" nicht zu erreichen gewesen. Etwaige Anzeichen einer günstigen Beeinflussung der Regeneration überschritten nicht die üblichen Grenzen der Heilungstendenz der Cornea und waren nicht so deutlich, dass der Reparationsvorgang an den Kontrollhornhäuten signifikant übertroffen wurde. Es kamen im Gegenteil auch etwas günstigere Verläufe an den unbehandelten Augen vor. Nach diesen Beobachtungen im Tierexperiment sollte man annehmen, soweit die Übertragung tierexperimenteller Resultate auf die Verhältnisse am menschlichen Auge überhaupt möglich ist, dass auch für klinische Belange in der Behandlung von Hornhautläsionen bei Anwendung dieser unspezifischen Therapie mit "Placenta-Sanabo" keine ausgesprochene Förderung der Heilung zu erwarten ist.

HCL		NaOH		Dampfkauter	
Tiere	Versuchsauge	Tiere	Versuchsauge	Tiere	Versuchsauge
1	-	6	+	11	=
2	=	7	=	12	=
3	+	8	-	13	+
4	+	9	=	14	=
5	-	10	=	15	=
16	=	19	=	TOTAL-	1+ 4 =
17	-	20	+	SUMME	
18	=	21	=		
25	+	22	=		
26	=	23	=		
27	=	24	=		
28	+	TOTAL-	2+ 1- 8=		
29	+	SUMME			
30	=				
TOTAL-	5+ 3- 6=				
SUMME					

Tabelle VI - Eine Übersicht über den Regenerationsverlauf des Hornhaut-epithels +: Regenerationsverlauf schneller als im Kontrollauge.
 -: Regenerationsverlauf langsamer als im Kontrollauge.
 =: Kein signifikanter unterschiedlicher Regenerationsverlauf.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Frage, die bei den hier am Kaninchenauge angestellten Experimenten beantwortet werden sollte, war die, ob ein Placentargewebeextrakt imstande ist, die Regeneration eines Cornealepithels zu fördern, das durch Anwendung von Kaustika wie HCl, NaOH oder Dampfkauterisation geschädigt worden ist. Als Placentargewebeextrakt wurde im besonderen "Placenta-SANABO" benutzt, das biogene Stimulatoren nach Filatow enthält und hormonfrei ist. Das Experiment wurde in 5 Versuchsreihen aufgeteilt, bei denen das eine Auge jedes Versuchstieres zur Testung von "Placenta-SANABO", das andere als Kontrollauge verwendet wurde, ausser bei den Tieren Nr. 27 und 28. Der Heilungsprozess wurde auf folgende Art beobachtet: die Grösse des Epitheldefekts wurde während drei Wochen bestimmt und auf Tabellen eingetragen. Es wurde die grösste und die geringste Ausdehnung der defekten Zone mit einem Keratometer nach Wessely in mm gemessen. Die comeale und conjunctivale Entzündungsreaktion und auch die pathologischen Zustände im Auge wurden notiert.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen an 30 Kaninchen war, dass "Placenta-SANABO" keinen erkennbaren Effekt auf den Regenerationsprozess des Cornealepithels besitzt. Aus diesen Beobachtungen werden gewisse Schlussfolgerungen für die praktisch-klinische Bedeutung der im Tierversuch erhaltenen Ergebnisse gezogen.

VIII. SCHRIFTTUM

1. Brauner, F.: "Therapeutische Erfahrungen mit Placenta-Gewebs-extrakt."
Dermat. Wochenschr. 51, 130 (1954)
2. Buschke, W. und
j.S. Friedenwald: "The influence of some experimental variables on the epithelial movements in the healing of corneal wunds."
J. Cell & Comp. Physiol. 23, 95 (1944)
3. Cole, H.G. und
W.L. Hughes: "The treatment of abraded corneas of rabbits with Chloresium ointment and tantalum-oxyde powder."
Amer. Journ. Ophthalm. 36, 1508 (1953)
4. Filatow, W.P.: "Biogene Stimulatoren"
Münch. Med. Wschr. 97, 1087 (1955)
5. Filatow, W.P.: "Optische Keratoplastik und Gewebstherapie."
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1954
6. Gandolfi, A.: "Experimentelle Untersuchungen über reepithelisierende Wirkung von Chorophil, Chloramphenicole und Lebertran allein oder in Kombination auf die Hornhaut."
Ann. Ottalm. 80, 131 (1954)
Ref. Ybl. 63, 104 (1955)
7. Gordon, D.M.: "The treatment of Retinitis Pigmentosa with special reference to the Filatov Method."
Amer. J. Ophth. 30 (565-580) 1947
Tr. Am. Acad. Ophth. 1948 (191-209)
8. Kantorovich, A.Y.: Zitiert Vestn. Optal 28 (29-33) 1949
Freytag, A.: "Filatow's Gewebstherapie und ihre Beurteilung im ausländischen Schrifttum."

9. Köhler, V. und
J. Scharf: "Die Wirkung lokaler Anwendung von Cortison, Adrenocorticotropin und Desoxycorticosteron auf die Epithelregeneration der Kaninchenhornhaut nach mechanisch gesetzter Erosion."
Klin. Wochenschr. 1951 S. 324
10. Kronenberg, B.: "The use of Placenta Extract in the treatment of Herpetic Keratitis and superficial Punctate Keratitis."
Am. J. Ophth. 31 (1101-1106) 1948
11. Küchle, H.J.: "Zur Wirkung der Oberflächen Anästhetika auf die Regeneration des Hornhautepithels."
Klin. Mbl. Augenhk. 126, 313 (1955)
12. Küchle, H.J.: "Zur Beeinflussbarkeit der Regeneration des Hornhautepithels."
Keratoplastik-Symposion Juni 1956
13. Lepri, G. und
L. Fornaro: "Einfluss von Follikulin, Progesteron und Testosteronpropionat auf den reparatorischen Prozess experimenteller Hornhautwunden."
Boll. Ocul. 32, 577 (1953)
Ref. Zbl. 62, 294 (1954)
14. Lutz, W.: "Placenta-Extrakte und Eosinophilenreaktion."
Med. Klin. S. 514-515, März 1957
15. Marr, W.G.
R. Wood und
M. Storch: "Effect of some agents on regeneration of corneal epithelium."
Amer. Journ. Ophthalm. 34, 609 (1951)
16. Morawetz, F.: "Plazenta-Präparate in der tierärztlichen Praxis."
Wiener Tierärztl. Monatschr. 6, 374 (1956)
17. Nover, A.: "Experimentelle und Klinische Erfahrungen mit Thyroxin bei Chronischen Hornhautkrankheiten."
Münchener med. Wochenschr. 1954 S. 1309

18. Tzibrouk, L.: "Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Lokalanästhetika auf die Regeneration des Hornhaut-epithels."
Dissertation, München, 1954
19. Ullerich, K. und
G. Durchschlag: "Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Medikamenten auf die Epithelregeneration der Hornhaut."
Klin. Mbl. Augenhk. 122, 705 (1953)
20. Weiss, I.: "Nachweis der Aktivität von Gewebsextrakten nach Filatow."
Arzneim.-Forsch. 5, 92-93 (1955)

Am Schluss meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. W. Rohrschneider für die Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Herrn Privatdozent Dr. med. H. J. Merté bin ich für die Überlassung des Themas und die verständnisvolle Unterstützung bei dessen Ausarbeitung ebenfalls besonders dankbar.

LEBENS LAUF

Am 2.7.1929 wurde ich, Harvey Fleisher, als Sohn des Samuel Fleisher und seiner Ehefrau Gertrude, geb. Friedenreich in New York (USA) geboren. Ich besuchte in den Jahren 1935 - 1941 die Public School 134 in New York und war dann von 1941 - 1944 an der Junior High School 223 in New York. Anschliessend wechselte ich an die New Utrecht High School in New York über, die ich bis 1947 besuchte. In den 2 folgenden Jahren war ich Schüler des Champlain College.

In den Jahren 1949 - 1951 studierte ich an der Syracuse University (N. Y.) und erhielt dort den "Bachelor of Arts." Meiner Militärdienstpflicht genügte ich in den Jahren 1951 - 1953. Während dieser Zeit konnte ich 1 1/2 Jahre als Laborant, vorwiegend auf dem Gebiet der Parasitologie, arbeiten. Ab Herbst 1953 bis Frühjahr 1954 war ich in New York Medical Center als Laborant in Gewebeskultur tätig.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1954 an der Universität München, wo ich 1956 das Physikum bestand. Die klinischen Semester absolvierte ich ebenfalls in München. Seit Herbst 1955 bin ich mit Miss Betty Ellis verheiratet. Wir haben ein Kind.

An der Universität München lege ich, das Medizinische Staatsexamen im Winter 1959 ab.

